



273670

273670

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-ALCOXI-OXINDOLES",
a favor de la firma alemana E. MERCK A.G., domiciliada en
DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que los éteres de los 5-hidroxi-oxin-
doles que contienen en el radical etéreo 2 a 6 átomos de car-
bono presentan excelente actividad anticonvulsiva, así como
sedante y analgésica.

5. Como compuestos más semejantes se han descrito en la
literatura el 5-metoxi- y el 5,6-dimetoxi-oxindol, pero sin
ensayarlos en sus propiedades farmacológicas. Se ha compro-
bado que la acción anticonvulsiva de estos dos compuestos
conocidos es muy escasa, mientras que los 5-alcoxi-oxindoles
10. que contienen en el radical etéreo 2 a 6 átomos de carbono son

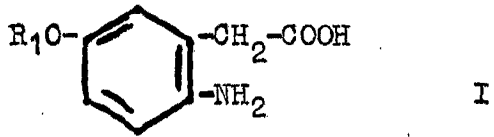
273670



5. anticonsulvivos excelentes. Así, por ejemplo, en la prueba electroespasmódica de Toman, Swinyard y Goodman ("Neurophysiology", tomo 9, página 231, 1946), la dosis protectora del 50% de los animales tratados (ED 50) es con el 5-metoxi-oxindol de 170 mg/kg y con el 5,6-dimetoxi-oxindol de bastante más de 200 mg/kg, mientras que con los nuevos compuestos se mantiene por lo general entre 50 y 120 mg/kg. Pero los nuevos compuestos se distinguen sobre todo por la buena acción sedante y analgésica que al mismo tiempo poseen. Así, por ejemplo, el 5-isopropoxi-oxindol muestra en la prueba analgésica una acción aproximadamente dos veces mayor que la de la fenacetina.

10. El objeto de este invento es un procedimiento para preparar los éteres de 5-hidroxi-oxindol, procedimiento que consiste en transformar un ácido o-aminofenilacético sustituido, de la fórmula I

20.



25.

en que

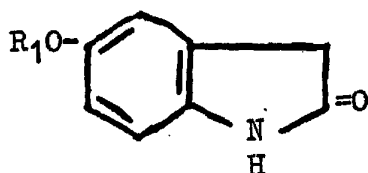
R₁ significa un radical alkilo con 2 a 6 átomos de carbono o el radical alilo,



273670

o uno de sus derivados de ácido funcionales, por cierre del anillo, por ejemplo dejándolo en reposo o calentándolo en disolventes inertes, en un compuesto de la fórmula III

5.



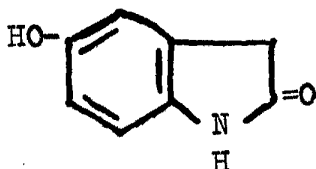
III

10.

en que R₁ tiene el significado expresado antes,

o bien en convertir el 5-hidroxi-oxindol de la fórmula II

15.



II

20.

por tratamiento con agentes de alquilación, en los 5-alcoxi-oxindoles de la fórmula III.

25.

Según una modalidad preferida de realización, el ácido o-aminofenilacético substituído de la fórmula I o uno de sus derivados de ácido funcionales se prepara por reducción del ácido o-nitrofenilacético correspondiente o de uno de



273670

sus derivados de ácido funcionales y a continuación, por cierre del anillo sin aislamiento, se le convierte en el éter correspondiente del 5-hidroxioxindol de la fórmula III.

Como derivados de ácido funcionales del ácido o-aminofenilacético de la fórmula I entran en consideración, por ejemplo, el cloruro de ácido, la amida de ácido, que eventualmente puede también estar substituída en el nitrógeno, así como los ésteres, de preferencia los ésteres alquílicos inferiores.

10. El cierre del anillo de un ácido o-aminofenilacético de la fórmula I o de un derivado de ácido se efectúa por lo general muy fácilmente. Con frecuencia se puede lograr ya por concentración de una solución que contenga el ácido o-aminofenilacético correspondiente. En otros casos basta un breve calentamiento del ácido o-aminofenilacético substituído, en un disolvente inerte al que eventualmente pueden añadirse pequeñas cantidades de un ácido. Como disolventes son aptos, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos como el benceno, el tolueno, el xileno, el éter de petróleo o el ciclohexano, además de los alcoholes alifáticos inferiores, el tetrahidrofurano, el ácido acético o la dimetilformamida. En muchos casos también es posible transformar los derivados del ácido o-aminofenilacético de la fórmula I, por simple calentamiento en seco, en los 5-alcoxi-oxindoles de la fórmula III.

- 15.
- 20.
- 25.
30. Si en concepto de material de partida se emplea 5-hidroxioxindol (II), este compuesto se puede transformar por todos los procedimientos corrientes de eterificación en los 5-alcoxi-oxindoles de este invento. Así, el 5-hidroxioxindol se puede eterificar por ejemplo mediante reacción de



273670

su sal alcalina con un haluro de alquilo o alilo o por reacción con un éster de ácido p-toluensulfónico o un sulfato de dialquilo.

5. Los 5-alcoxi-oxindoles de la fórmula III se pueden preparar también a base del correspondiente ácido o-nitrofenilacético sustituido, que por hidrogenación catalítica o reducción química se transforma en el ácido o-aminofenilacético respectivo, el cual, por disociación de agua, con cierre del anillo, forma el éter del 5-hidroxi-oxindol. Para ello no es necesario aislar los derivados del ácido o-aminofenilacético que se originan como producto intermedio.
10. Como es lógico, en lugar del ácido o-nitrofenilacético libre se puede reducir también uno de sus derivados de ácido funcionales, por ejemplo un éster, una amida de ácido o un haluro de ácido. Además, puede hallarse en posición alfa respecto al grupo carboxilo todavía un substituyente eliminable por vía reductora, por ejemplo un átomo de halógeno, que se disocia en la hidrogenación catalítica o la reducción química.
15. La hidrogenación catalítica de los derivados del ácido o-nitrofenilacético se efectúa empleando los catalizadores de hidrogenación corrientes, de preferencia en presencia de paladio o platino. La reducción química puede llevarse a cabo con todos los agentes usuales para la reducción de grupos nitro, por ejemplo con compuestos de hierro secundarios, cloruro de estaño secundario, cinc/ácido clorhídrico o estaño/ácido clorhídrico. La preparación de los derivados del ácido o-nitrofenilacético empleados como materiales de partida, o de sus derivados apropiados para el cierre del anillo, se efectúa según procedimientos de síntesis conocidos,
- 20.
- 25.
- 30.



273670

partiendo del 5-alcóxi-2-nitrotolueno o del correspondiente derivado de benzaldehído, tal como se describe, por ejemplo, en el "Journal of the American Chemical Society", tomo 66, página 2019, 1944; "Berichte", tomo 72, página 1308, 1939; y "Berichte", tomo 74, página 500, 1941. De ellos pueden prepararse los correspondientes derivados del ácido o-amino-fenilacético por reducción ordinaria del grupo nitro.

5.

10.

15.

Los nuevos compuestos están destinados a emplearse como medicamentos y pueden elaborarse en todas las formas usuales de confección farmacéutica, como pastillas, píldoras, grageas, supositorios y, empleando las materias auxiliares usuales para ello, también en forma de soluciones inyectables. La forma de administración preferida son las pastillas con 200 mg de materia activa. Los nuevos compuestos están destinados a emplearse como sedantes en la distonía vegetativa, la epilepsia y los dolores hemicraneales.

EJEMPLO 1.

20.

25.

59 g de ácido 2-nitro-5-isopropoxi-fenilacético se disuelven en 850 cc de ácido acético al 96% y, junto con 5 g de óxido de paladio previamente reducido, se sacuden a presión normal y temperatura ambiente bajo hidrógeno. Terminada la absorción de hidrógeno, la solución, separada del catalizador, se concentra en vacío. El residuo obtenido se recristaliza en ciclohexano. Se obtienen 40 g de 5-isopropoxi-oxindol, de punto de fusión 111°. Rendimiento, 83,2%.

EJEMPLO 2.

30.

3 g de ácido 3-etoxi-6-aminofenilacético de punto de fusión 127 a 128° se recristalizan en tolueno. Se forma entonces, con disociación de agua y de modo prácticamente cuantitativo, el 5-etoxi-oxindol, de punto de fusión 165° a 166°.



EJEMPLO 3.

5. 3,7 g de 5-hidroxi-oxindol, de punto de fusión 257° (obtenido del ácido 4-benciloxi-6-nitro-fenilacético por hidrogenación catalítica) se disuelven en 50 cc de lejía potásica etanólica que contiene la cantidad equivalente de hidróxido potásico y, junto con 3 g de bromuro de alilo, se hierven en reflujo durante 5 horas. Después de separar por filtración el bromuro potásico y concentrar el filtrado, se recristaliza el residuo en ciclohexano. El 5-aliloxi-oxindol funde a 116°.

EJEMPLO 4.

10. 11,9 g de ácido 2-nitro-5-aliloxi-fenilacético se disuelven con adición de 8 g de hidróxido de bario en 100 cc de agua y se añaden a una solución de 92 g de bisulfato férrico en 100 cc de agua caliente. A esta mezcla se hace afluir
15. mientras se agita enérgicamente, una solución caliente de 110 g de hidróxido de bario en 300 cc de agua, se calienta durante 1 hora todavía en baño de vapor y se separa por filtración el hidróxido férrico. El residuo del filtro se lava con agua caliente. Se ajusta al pH del filtrado a 3 aproximadamente
20. por adición de ácido clorhídrico, se calienta la mezcla reaccional a 100° durante 1 hora y, después de enfriar se extrae con cloroformo. Después de separar el disolvente por destilación, se recristaliza el residuo en etanol. Se obtiene 5-aliloxi-oxindol de punto de fusión 116°, con un rendimiento del 72%.

EJEMPLO 5.

30. 71,4 g de éster metílico del ácido 2-nitro-5-pentil-(2')-oxi-7-fenilacético se hidrogenan en 500 cc de metanol en presencia de 15 g de carbón paladiado al 5%. El residuo que se obtiene después de la elaboración usual y de concen-



2730743

trar la solución hidrogenada, se destila en alto vacío. Punto de ebullición del 5-pentil-(2')-oxi7-oxindol, 159 a 160° a 0,05 mm de Hg.

EJEMPLO 6.

6. 38 g de ácido 2-nitro-5-(2')-metilpentil-(4')-oxi-
-fenilacético se agitan en 300 cc de ácido acético al 96%
en presencia de 2 g de óxido de platino previamente reduci-
do, bajo hidrógeno. Terminada la absorción de hidrógeno se
separa el catalizador por filtración y se destila el disolven-
te. Queda en forma de aceite el 5-2'-metilpentil-(4')-oxi7-
10. -oxindol, que se destila en alto vacío. Punto de ebullición
172° a 0,05 mm de Hg.

EJEMPLO 7.

15. 35 g de amida del ácido 2-nitro-5-isobutoxi-fenil-
acético se disuelven en 750 cc de ácido acético al 96% y,
después de añadir 4 g de óxido de paladio previamente redu-
cido, se agitan a temperatura ambiente y presión normal bajo
hidrógeno. Terminada la reducción, se separa el catalizador
por filtración y se concentra la solución obtenida. Del re-
20. siduo se elimina por lavado con agua el acetato amónico que
se ha originado, y el resto que queda se recristaliza en ci-
clohexano. El 5-isobutoxi-oxindol obtenido funde a 131°.

EJEMPLO 8.

25. 30 g de 5-hidroxi-oxindol se disuelven en 300 cc de
agua caliente. Se añaden a la solución 50 cc de lejía sódica
al 20% y se instilan lentamente a 100°, 40 g de sulfato
de dietilo. A continuación se enfría la solución y se la
extrae con cloroformo. Después de separar el cloroformo
por destilación se recristaliza el residuo en tolueno.
30. Se obtiene el 5-etoxi-oxindol, de punto de fusión 165-166°.



EJEMPLO 9.

29,8 g de 5-hidroxi-oxindol, de punto de fusión 270°, se disuelven en 40 cc de lejía sódica al 20%. A esta solución se añaden 45,6 g de éster isobutílico del ácido p-toluensulfónico. La mezcla reaccional se calienta durante 6 horas en baño de vapor y a continuación se vierte en 1 litro de agua. El producto que entonces se precipita es separado y recristalizado en ciclohexano. Punto de fusión, 131°.

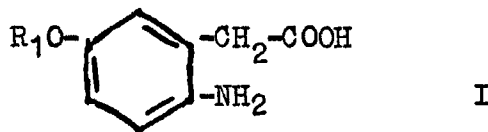


273670

NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente alemana Nº M 47 691 del 14 de enero de 1.961.

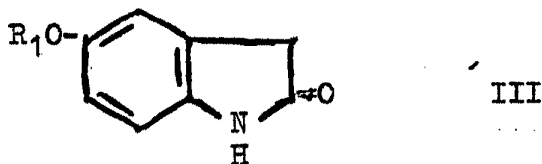
1. Procedimiento para la preparación de 5-alcoxi-oxindoles, caracterizado por el hecho de que se convierte un ácido o-aminofenilacético de la fórmula I



en la que R₁ significa un radical alquilo con 2 a 6 átomos de carbono o el radical alilo,

o bien uno de sus derivados de ácido funcionales, dejándolos en reposo o calentándolos en un disolvente inerte,

o bien 5-hidroxi-oxindol, por tratamiento con un agente de alquilación, en un 5-alcoxi-oxindol, de la fórmula III





273670

en que R_1 tiene el significado expresado antes.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el ácido o-aminofenilacético de la fórmula I o uno de sus derivados ácidos funcionales se prepara, por tratamiento con un agente reductor, a base del compuesto o-nitro correspondiente, y a continuación se efectúa el cierre del anillo sin aislamiento del ácido o-aminofenilacético originado.
- 5.
10. 3. Procedimiento para la preparación de 5-alcoxi-oxindoles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de enero de 1.962.

E. MERCK A.G.

p. a.

JAJME ISERN MIRALLES

P. P.